Lane Medical Library

Über Pathogenese und über den spezifischen Abbau der Krebsgeschwülste.

INAUGURAL-DISSERTATION

ZUR ERLANGUNG DER

MEDIZINISCHEN DOKTORWÜRDE

AN DER

FRIEDRICH-WILHELMS-UNIVERSITÄT
ZU BERLIN.

Von

Hans Baus
approb. Arzt aus Köpenick.

Tag der Promotion: 16. März 1909.

Berlin 1909.
Universitäts-Buchdruckerei von Gustav Schade (Otto Francke)
Linienstraße 158.

123

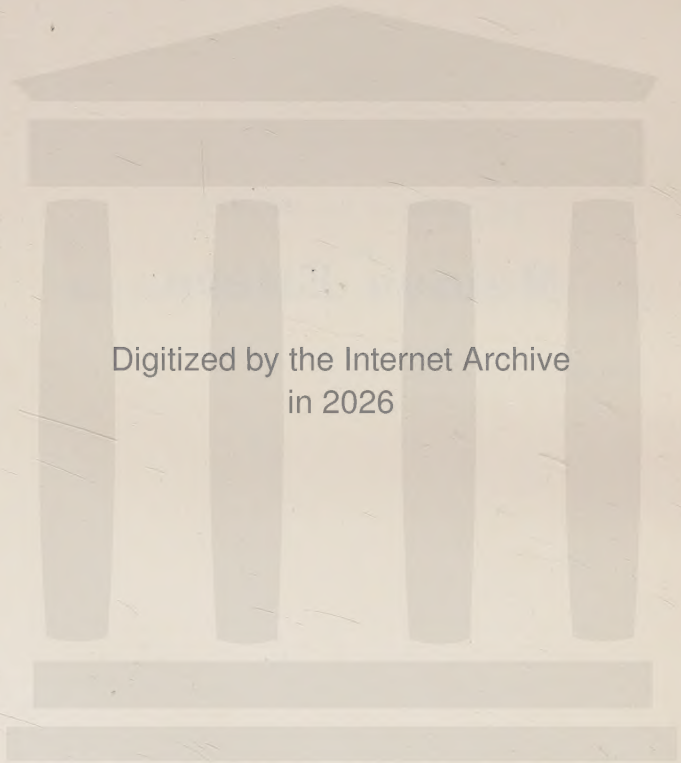
Gedruckt mit Genehmigung

der

Medizinischen Fakultät der Universität Berlin.

Referent: Prof. Dr. **Kraus.**

Meinen Eltern.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/uberpathogrenese0000hans

Schon im grauen Altertum haben die Geschwülste, vor allem ihre bösartigen Formen, das Sinnen und Trachten der forschenden Ärzte erregt. In den alten Schriften von Hippokrates und Galen finden wir Schilderungen der Krankheit, die dem heutigen Krebsbilde fast vollständig entsprechen. Wenn auch am Ende des Altertums die Kenntnis dieser bösartigen Krankheit schon weiter vorgeschritten war, als man gewöhnlich annimmt, so erschien doch eine wissenschaftlich begründete Erforschung der Geschwülste erst möglich, als die exakten Methoden, die zur Lehre vom zellulären Aufbau der pflanzlichen und tierischen Organismen geführt hatten, auch auf die Untersuchung der Geschwülste angewendet wurden.

Durch Johannes Müller und Virchow wurde zuerst nachgewiesen, daß sich die Geschwülste nicht aus körperfremden Bestandteilen zusammensetzen, sondern daß des Körpers eigene Bausteine, die Zellen, durch irgend einen unbekannten Reiz veranlaßt, in lebhafte Wucherung geraten und dem eigenen Organismus, dem sie entstammen, verderblich werden können. Auch auf die Geschwülste fand Virchows Fundamentalsatz: „Omnis cellula e cellula“ Anwendung, denn nicht um eine besondere Zellart handelte es sich, aus der sich das Geschwulstgewebe zusammensetzt, sondern um Abkömmlinge der verschiedensten Körperzellen, die zwar der Form und Funktion nach Veränderungen zeigen, die aber wiederum oft auch noch die Charakterzüge ihrer Mutterzellen deutlich an sich tragen. Die Krebszellen haben an physiologischer Funktion und Spezifizität verloren, an Proliferationsfähigkeit und selbständiger Existenzfähigkeit gewonnen. Diese Änderung des Zellcharakters, welche sich auch bezüglich der Zellteilungs-

verhältnisse äußern soll (Anaplasie, von Hansemann), findet man jedoch keineswegs bei allen Neubildungen, sondern vornehmlich nur bei den bösartigen.

Die nächste Frage von der allergrößten Bedeutung ist nun natürlich die nach der Entstehung dieser bösartigen Geschwülste; was ist das auslösende Moment dafür, daß aus einer vorher normalen Zelle die Krebszelle entsteht? Zunächst lag es nahe, da die Tumoren entzündlichen Prozessen noch am nächsten stehen, sie in ähnlicher Weise wie diese abzuleiten. Es fehlt auch nicht an Hinweisen, welche den Zusammenhang der Geschwulstbildung überhaupt mit äußeren, mechanischen oder chemischen Schädlichkeiten dartun sollen, sei es, daß derartige Einflüsse direkt als Ursache für die Entstehung von Tumoren hingestellt werden, sei es, daß chronisch entzündliche Gewebswucherungen als Mittelglieder angesehen werden, welche unter Umständen Geschwulstcharakter annehmen (Irritationslehre). So wird z. B. die Vorliebe des Karzinoms für bestimmte Prädilektionsstellen in dem Sinne gedeutet, daß diese letzteren mechanischen Schädigungen in besonderem Maße ausgesetzt seien; es gehören hierher das Karzinom der Mamma, das Peniskarzinom bei Phimose, das Karzinom des Uterus, welches bei Frauen, die öfter geboren haben, häufiger auftritt als bei Nulliparen, die Lokalisation der Darmkrebse auf die Umbiegungsstellen des Darmes, welche bei Kotstauungen dem Druck besonders ausgesetzt sind, das Auftreten von Karzinomen der Gallenblase bei Gallensteinen und der Harnblase bei Blasensteinen.

Bei dauernder Einwirkung von Paraffindämpfen, von Teer und Ruß entstehen verhältnismäßig oft Hautkrebse (bei Paraffinarbeitern, Arbeitern in Teerfabriken und Schornsteinfegern) auf Grund chronisch entzündlicher Prozesse. Allerdings sind diese älteren Angaben und Statistiken in vieler Hinsicht revisionsbedürftig. Andere Hautkrebse schließen sich öfters an chronische Ekzeme oder an Lupus, an variköse Unterschenkelgeschwüre, Magenkrebse auch häufig an Ulcus rotundum resp. Narben der Magenwand, Leberkarzinom an Cirrhose an. Alles dies schien auf einen derartigen Zusammenhang mit entzündlichen Reizzuständen hinzuweisen.

Es muß aber festgestellt werden, daß ein Zusammenhang der Geschwulstbildung mit äußeren Einwirkungen immer nur mit mehr oder weniger Wahrscheinlichkeit festgestellt werden kann, und daß die Zahl der Fälle, in denen ein solcher Nachweis des Zusammenhangs des Tumors mit einer schweren äußeren entzündlichen Schädigung mit einiger Wahrscheinlichkeit gelingt, immerhin eine sehr spärliche genannt werden muß gegenüber jenen, wo eine Geschwulst ganz spontan, ohne nachweisbare besondere äußere Schädigung oder vorausgehende starke Entzündungsprozesse auftritt, und jenen zahllosen Fällen gegenüber, in denen chronische Entzündungen Jahrzehnte hindurch bestehen, ohne je zur Ausbildung eines Karzinoms zu führen. Mindestens muß man also, ohne die Bedeutung jener äußeren Einflüsse und der chronischen Entzündungsprozesse zu unterschätzen, zugeben, daß dieselben für sich allein kaum imstande sind, eine Geschwulstbildung hervorzurufen. Man wird also jenen Einflüssen vorwiegend eine indirekte Bedeutung für die Entstehung von Geschwülsten zuerkennen.

Das gleiche gilt auch für die traumatische Geschwulstbildung; von den zahlreichen hierfür ins Feld geführten Beobachtungen halten nur sehr wenige einer ernsten Kritik stand. Mit einiger Wahrscheinlichkeit kann man doch einen Tumor nur dann auf ein vorausgegangenes Trauma beziehen, wenn seine Entstehung sich unmittelbar an dasselbe anschloß, d. h. nach demselben sich innerhalb einer Zeit entwickelt hat, welche nach sonstigen Erfahrungen für die Entstehung eines Tumors von der betreffenden Art und Größe notwendig ist, während alle Angaben über Fälle, wo die Geschwulst erst nach jahrelangen Zwischenpausen entstanden sein soll, aller Beweiskraft entbehren.

Nachdem man Bakterien und andere Mikroparasiten als Erreger vieler entzündlicher Gewebswucherungen kennen gelernt hatte, lag es nahe, die Irritationslehre in dem Sinne zu spezialisieren, daß man infektiöse Einflüsse auch als Ursache der Tumorbildung ins Auge faßte. Indes ist es bis jetzt in keinem Falle gelungen, Parasiten irgendwelcher Art als Ursache von echten Geschwülsten nachzuweisen. Soweit bisher diesbezügliche Befunde vorliegen, handelt es sich

teils um zufällig in das Geschwulstgewebe geratene Mikroorganismen, teils, namentlich soweit Protozoen in Betracht kommen, um grobe Täuschungen, indem man Degenerationsprodukte der Geschwulstzellen für Protozoen ansah, und, selbst wenn Mikroorganismen vorlagen, die zur Tumorbildung in irgendeiner Beziehung standen, sicher nicht um spezifische Erreger derselben. Durch Verimpfung von verschiedenen in Karzinomen gefundenen Infektionserregern ist es zwar gelungen, entzündliche Gewebswucherungen hervorzurufen, niemals aber sind bis jetzt echte Karzinome auf diese Weise erzeugt worden. Wenn durch Übertragung von Karzinomstückchen von einem Tier auf ein anderes wieder Karzinome hervorgerufen sind, so handelt es sich hier um einfache Transplantation von Geschwulstkeimen, welche bei einem anderen Tier zum Anheilen und Weiterwachsen gelangen, keineswegs etwa um Übertragung von Infektionserregern. Auch was wir im allgemeinen über Geschwülste wissen, ist nicht dazu angetan, die Annahme einer infektiösen Ursache der Geschwülste wahrscheinlich zu machen. Bis jetzt ist kein Infektionserreger bekannt, welcher einzelne bestimmte Gewebsarten (z. B. nur Epithelien oder nur Bindegewebe) zu dauernder Proliferation anregen könnte, und die eigentümliche, gerade das Wesen der Geschwulstbildung bestimmende qualitative Änderung des Gewebscharakters wäre hierdurch nicht erklärt. Gegen eine parasitäre Natur des Karzinoms spricht ferner die Art seiner Verbreitung, die von derjenigen der infektiösen Prozesse prinzipiell verschieden ist. Gelangen zum Beispiel Tuberkelbazillen in eine Lymphdrüse, so bilden sich dort solitäre Tuberkel aus den Zellen des Drüsengewebes. Bei der Karzinommetastase aber werden zellige Bestandteile des Primärtumors selbst verschleppt, und diese bilden an fremden Stellen aus sich neue Tumoren; diese entstehen nicht aus Zellen des invadierten Gewebes.

Wir sind bisher von der Voraussetzung ausgegangen, daß die Karzinome von ursprünglich normalen und in normaler Weise in das Organgewebe eingefügten Gewebsterritorien ihren Ausgang nehmen. In vielen Fällen läßt sich nun aber auch der Nachweis führen, daß diese Geschwulstbildung von angeborenen Anomalien ihren

Ausgang nimmt. Hierher sind in erster Linie die angeborenen Gewebsverlagerungen zu rechnen. Derartig versprengte Gewebsteile findet man z. B. als sogenannte Nebennierenkeime innerhalb der Nieren oder Leber, ebenso verlagerte Epidermiskeime in inneren Organen, z. B. Ovarien. Und aus diesen angeborenen Gewebstranspositionen können unter Umständen echte Neoplasmen mit autonomer Wachstumsfähigkeit und malignen Eigenschaften hervorgehen.

Ebenso entwickeln sich maligne Geschwülste aus persistierenden Teilen solcher Organe, welche an normalen Stellen gelegen sind, aber unter physiologischen Verhältnissen sich wieder zurückbilden, wie z. B. die Adenomyome des Uterus aus Resten des Wolffschen Ganges.

Eine dritte Gruppe nimmt ihren Ausgang von lokalen Gewebsmißbildungen, welche für gewöhnlich im späteren Leben nicht oder nur eine Zeitlang an Größe zunehmen. Hierher gehören z. B. die Muttermale oder Naevi und angeborenen Warzen der äußeren Haut, aus denen im Laufe der Zeit des öfteren Endotheliome und Sarkome hervorgegangen sind.

Auf Gewebsverlagerungen und angeborene lokale Gewebsmißbildungen muß endlich ein großer Teil der Mischgeschwülste, z. B. Teratome, zurückgeführt werden.

Die Bedeutung nun, die die Entwicklungsanomalien und Gewebsverlagerungen für die Genese des Tumors haben, hat mannigfache Veranlassung zur Aufstellung von Hypothesen gegeben, welche die Ursache der Geschwulstbildung nur in Gewebsverlagerungen oder angeborenen Mißbildungen suchen.

Cohnheim war der erste, der den Gedanken aussprach, daß sämtliche Neoplasmen aus verlagerten, d. h. in der Entwicklungsperiode aus ihrem normalen Verband versprengten Gewebskeimen hervorgingen. So gewiß nun ein derartiger Ursprung für eine nicht kleine Anzahl von Fällen zutreffend ist, so wenig ist aber auch eine Verallgemeinerung der Cohnheimschen Hypothese und Anwendung derselben auf alle Tumoren angängig. Es kommen da noch andere embryonale Irrungen in Betracht. So können Zellgruppen auf einer embryonalen Stufe der Entwicklung bleiben, ohne

die völlige Reifung der übrigen Zellen mitzumachen. Derartige Anomalien solcher Zellen können wir naturgemäß unter dem Mikroskop nicht wahrnehmen, da jene sich ja in nichts von den anderen Zellen morphologisch zu unterscheiden brauchen. Nur aus späteren Formveränderungen etc. können wir das Vorhandensein solcher Zellen und ihre Rückdatierung ins embryonale Leben erschließen. Es ist angenommen, daß in den meisten Organen schon normalerweise gewisse Gruppen embryonal besondere Wucherungsfähigkeit erhalten haben, welche sie auch im späteren Leben zu besonderer Proliferation, zunächst nur beim Wachstum und Ersatz, befähigt. Auch solche Zellterritorien, sogenannte Wachstumszentren, können Beziehungen zu Tumoren haben. In allen diesen Fällen ist es zunächst die Ausschaltung gewisser Zellgruppen, welche später zu progressivem Wachstum befähigt. Es müssen veränderte Wachstumsbeziehungen zu der Umgebung, verglichen mit dem gewöhnlichen Zellverband, herrschen. So können also hier die Schranken, welche die Zellen aneinander ketten, leichter wegfallen, wenn die bioplastische Energie der bisher im Zaume gehaltenen Zellen wieder aktiv wird.

Läßt sich auf diese Weise ein weiterer Teil der Tumoren ableiten, so erklärt doch auch diese Theorie nicht alle vorhandenen Fälle. Es liegt nun der Gedanke sehr nahe, eine später im extrauterinen Leben erfolgte Ausschaltung von Zellen als Grundlage des Tumors in ähnlicher Weise, wie sie bei der intrauterinen Entwicklung stattfindet, anzunehmen. Zunächst könnte man hierin die Wirkung von Traumen, chronischen Reizen und Entzündungen sehen, da ja bei allen diesen Vorgängen eine Lösung von Zellen aus ihrem Zellverband stattfindet. Aber auch solche Ursachen liegen ja, wie oben angegeben, nur in einem kleinen Teil der Tumoren, speziell der Karzinome, vor. Für die letzteren hat Ribbert eine Theorie aufgestellt, welche sich hier anschließt. Er hat die Cohnheimsche Theorie von der Keimversprengung dahin erweitert, daß auch im späteren Leben Epithelien ausgeschaltet werden. Nach dieser Auffassung ist die erste Veränderung, welche einsetzt, im Bindegewebe gelegen. Hier spielt sich eine primäre zellige Umwandlung ab. Das Epithel sproßt

ähnlich wie bei Bildung von Drüsen allmählich in die Tiefe nach, wächst dauernd fort und verliert den Zusammenhang mit den Ausgangselementen. Es wird so bei diesem Wachstum isoliert, ausgeschaltet, somit unabhängig und wuchert nun infolgedessen im Sinne des Karzinoms. Im Gegensatz zu Ribbert nehmen die meisten Autoren, wie Hauser und v. Hansemann, an, daß es zahlreiche Fälle gibt, in denen von einer Ausschaltung nichts wahrzunehmen ist, in denen also die Epithelien nicht sekundär, sondern primär Veränderungen zeigen und wuchern. Es handelt sich um besonders disponierte Zellen, ähnlich den embryonal ausgeschalteten, bei denen ein kleines auslösendes, nicht wahrnehmbares Moment genügt, um die besondere bioplastische Kraft freizumachen. Das erste, was wir wahrnehmen können, sind Veränderungen der wuchernden Zellen selbst. Diese bestehen darin, daß die Zellen auch morphologisch ihren Charakter ändern, sich entdifferenzieren (Anaplasie, v. Hansemann; Kataplasie, Beneke). Auf diese Weise wird es verständlich, warum diese Anaplasie der Zellen in diesen Fällen als erstes Zeichen an den wuchernden Zellen auffällt, während sie in den von Ribbert beschriebenen Fällen erst sekundär, nachdem in der Umgebung sich sichtbare Veränderungen abgespielt haben, auftritt.

Mit allen diesen Theorien wäre nun aber im besten Falle nur die formale Genese erklärt, d. h. die Art und Weise, „wie“ der Tumor zustande kommt. Was ist nun aber die kausale Genese? Diese zwiefache Natur der Krebsfrage liegt ja schon in der Komposition des Wortes „Karzinom“ begründet. Einmal ist es die Erforschung der äußeren Form, die Morphologie des *καρκινος*, und diese ist gerade in der zweiten Hälfte des 19. Jahrhunderts wesentlich fortgeschritten. An zweiter Stelle ist es die Ergründung des *νεμειν*, des „Umsichfressens“ im Sinne der Alten, oder in moderner Ausdrucksweise, des unbegrenzten Wachstums. „Warum“ wächst das Karzinom mit einem Male unaufhaltsam weiter, warum entwickeln sich die embryonal — und wie die Theorien sie alle erklären mögen — besonders disponierten Zellen?

In folgendem soll zunächst referierend zusammengestellt werden, wie eine bestimmte Richtung der medizinischen Chemie diese Frage zu beantworten sucht.

Haben wir vorhin gesagt, daß die Krebszellen oft noch deutlich den Charakter ihrer Mutterzellen tragen, so hat dies nur bedingte Geltung, nämlich insofern es sich nur um die Form der Zellen handelt. Welcher Art ist nun das chemische Verhalten der Krebszellen den anderen normalen Zellen gegenüber? Hier gibt uns die Untersuchung der verschiedenen Eiweißkörper, die ja die einzigen Stoffe sind, welche für ihre Herkunft aus physiologischem Material eine weitgehende Spezifizität zeigen, ein wichtiges Unterscheidungsmittel an die Hand. Es war zu erforschen, ob die wachsende Geschwulst oder Metastase mit Eiweißstoffen arbeitet, die vollständig dem ihr zugeführten Ernährungsmaterial entsprechen, oder aber ob die Eiweißsubstanzen der Zellen maligner Neubildungen Stoffe sind, welche sich vor den anderen Proteinen in Bau und Zusammensetzung des Moleküls auszeichnen. Man mußte untersuchen, ob die Eiweißkörper der Karzinome gewissermaßen ein Transporteiweiß zum Zellenaufbau benutzen, oder ob infolge besonderer Vorgänge neue Eiweißkörper spezifischer Natur gebildet werden.

Die Unterscheidung der Eiweißkörper geschieht bisher in exakter Weise nur nach der Untersuchung ihrer chemisch bekannten Bausteine, der Aminosäuren, weil dies chemisch charakterisierbare Körper sind, was für die Eiweißstoffe selbst noch nicht gilt. Es ist verständlich, wenn ein Eiweißstoff, der an einer Aminosäure sehr reich ist, wie es z. B. vorkommt, 40 Proz. davon liefert, sich experimentell von einem solchen unterscheiden läßt, der gerade an dieser sehr arm ist. Von diesem Gesichtspunkt aus hat nun Bergell in Gemeinschaft mit Dörpinghaus das Karzinomeiweiß untersucht und in der Tat Differenzen gefunden: Die Menge der bei der Hydrolyse gewonnenen Ester war hinsichtlich der höheren Fraktion vermehrt, desgleichen die Menge der Diaminosäuren, doch fand sich nur wenig Leucin. Man hat es sich natürlich nicht so vorzustellen, daß das Ausgangsmaterial zu diesen Hydrolysen ein einheitlicher Eiweißkörper gewesen ist, und die gefundenen Analysenwerte als definitiv für Karzinom oder Sarkom stimmende zu gelten haben. Bei der Untersuchung derart ständig variierender Erscheinungen, wie

sie eine wachsende Tumormasse bedingt, gilt es zunächst, bestimmte analytische Anhaltspunkte im Wachstumsverlauf zu gewinnen, um darauf die Kenntnis der Pathogenese des Karzinoms zu erlangen. Derartige Anhaltspunkte ließen sich späterhin auch in bezug auf den Gehalt der Karzinome an Diaminosäuren in manchen Stadien der Genese gewinnen. (Bergell, Zeitschrift für Krebsforschung 1906.) Jedenfalls muß man auf Grund dieser Arbeiten von Bergell und Dörpinghaus die Frage jetzt dahin beantworten, daß beim Aufbau der Krebsgeschwulst eine Synthese neuer, fremdartiger Eiweißstoffe angenommen werden muß. Da wir nun wissen, daß die Haupttypen der gutartigen Geschwülste sogar in der äußeren Form den normalen Geweben des Muskels, des Fett- oder Bindegewebes entsprechen, so läßt sich die Anschauung nicht von der Hand weisen, daß zum Wesen der Malignität überhaupt ein Aufbau neuer spezifischer Eiweißstoffe gehört, aber nicht in dem Sinne, daß ein spezifisches Karzinomeiweiß oder gar ein spezifisches Krebsgift existiert. Die Spezifizität kann begründet sein einmal, wie erwähnt, in den Bausteinen des Moleküls, zweitens aber in Bindungsarten der Bausteine.

Für die Untersuchung der letzteren bedienen wir uns der indirekten Methode: der Fermenthydrolyse.

Es wurde von Ferd. Blumenthal gefunden, daß Pankreatin ganz im Gegensatz zu Pepsin im Reagenzglase echte Karzinome schnell verdaut. Hieran schloß sich bald die Beobachtung, daß auch das in möglichst nativer Form isolierte Eiweiß der Karzinome vom Pankreatin leicht verdaut wird (Bergell), dagegen schwer vom Pepsin. In letzter Zeit ist auch nachgewiesen, daß das Papajotin diese isolierten Eiweißkörper leicht und schnell angreift. Es bilden also die Eiweißstoffe der Karzinome für das proteolytische Ferment des Trypsins und Papajotins ein adäquates Substrat, für das Pepsin dagegen ein nicht adäquates Substrat.

Diese Tatsache hat nun zu Hoffnungen geführt, die von mancher Seite mit Übertreibungen reichlich versehen wurden. Die an menschlichen Karzinomen ausgeführten Versuche erstreckten sich auf karzinomatöse Tumoren, welche direkt mit größeren Dosen

Pankreatinlösungen injiziert wurden. Das Ergebnis war, daß es zweifellos gelingt, zirkumskripte Tumorgebiete zu verdauen, und daß es sich um echte Fermentwirkung handelt. Als ein großer Nachteil aber muß dabei empfunden werden, daß bei Injektion größerer Mengen keine genügende Selektion zwischen karzinomatösem und gesundem Gewebe stattfindet, so daß also klinisch die Anwendung des Pankreatins aussichtslos erscheint.

Immerhin haben diese therapeutischen Bestrebungen dazu gedient, zu Forschungen nach einem spezifischen Abbau der Tumoren anzuregen, wobei jede Zerstörung von Tumorgewebe, auf welche gesteigertes Wachstum als Reaktion prinzipiell niemals auftritt, als spezifischer Abbau bezeichnet wird.

Von diesem Gesichtspunkte aus also übt das Pankreatin ebenso wie auch zuweilen die Injektion radioaktiver Stoffe einen zerstörenden Einfluß auf den Tumor aus. Der Vorgang der fermentativen Schädigung des Gewebes besteht in einer durch das Ferment hervorgerufenen, mehr oder minder weitgehenden Nekrose mit Verlust der Kernfärbung. Bakterielle Vorgänge als Ursache der genannten Schädigung lassen sich nach den gemachten Erfahrungen und den mit besonderer Sorgfalt daraufhin ausgeführten Untersuchungen bestimmt ausschließen.

Die weitere Verfolgung des Prinzips dieser Versuchsrichtung gab ein neues und evidentes Resultat, welches den bisherigen theoretischen Gedankengang in neuem Lichte erscheinen läßt. In der generellen Prüfung diverser proteolytischer Fermente wurden auch die proteolytischen Fermente der Leber untersucht (Bergell). Es wurde nämlich von Bergell und Lewin in der Leber ein Ferment gefunden, das denjenigen Teil der einfachsten Peptone (Seidenpepton), den das Pankreatin nicht angriff, weiter abbaut und auch ein künstliches Dipeptid zerlegt, das gegen Pankreatin resistent ist. Das Ergebnis der mit dem neuen Leberferment gemachten Versuche war ein weitgehender Zerfall unter dem Bilde einer enzymatisch erzeugten Nekrose und Auflösung des Gewebes.

Nach dieser erfolgten Einwirkung tritt das pathologisch-anatomische Bild makroskopisch als eine Er-

weichung und Verflüssigung, mikroskopisch dagegen als Nekrose und Verlust der Kernfärbung hervor. Dabei findet auch hier eine gewisse, und zwar ausgesprochene Selektion gegenüber gesundem Gewebe statt.

Zum Thema der Selektion bei den verschiedenen Arten von spezifischem Abbau, sei er gelegentlich oder generell, ist noch folgendes bezüglich der Radiumbestrahlung, der Radiuminjektion, des Pankreatins und des Leberferments zu bemerken. Im Sinne obiger Definitionen kann der durch diese Faktoren erzeugte Abbau, auch wenn er gering ist, als spezifisch bezeichnet werden, da ein gesteigertes Wachstum sich nicht anschließt.

Bei der Radiumbestrahlung alias Radiumverbrennung ist die Selektion recht gering, rein quantitativ und zeitlich begrenzbar. Bei der Injektion radioaktiver Stoffe bei einem Tumor, der daraufhin rapide zerfällt (was nicht generell, sondern speziell ist: der eine Tumor zerfällt, der andere nicht), ist die Selektion beträchtlich und der Zerfall meist mit vorangehender lokaler Anämie verbunden. Nur ist der Zerfall, wie erwähnt, nicht dauernd und nicht progressiv. Bei der Pankreatineinwirkung bleibt die Selektion nur sehr unvollständig. Bei den Leberfermenten dagegen ist die anatomische Abgrenzung des Zerfalls von karzinomatösem gegen das gesunde Gewebe ungleich markierter.

Bezüglich der therapeutischen Bedeutung erscheint es vorerst schwierig, diese letzteren Erscheinungen zu verwerten, da der spezifische Zerfall der Tumormassen in vielen Fällen so weitgehend und rapide eintritt, zudem unter Bildung toxischer Stoffe, daß eine bestimmbare therapeutische Anwendung ausgeschlossen erscheint. Eine einfache Verdünnungstechnik ist nicht anwendbar, wie es der intrazellulären Natur dieser Fermente entspricht. Zunächst wollen wir versuchen, eine theoretische Grundanschauung für die Pathogenese des Karzinoms herzuleiten.

Geben wir diesen von uns beobachteten Vorgängen zunächst die einfachste Erklärung, so dürfen wir annehmen, daß das Tumorgewebe für das Ferment ein höchst adäquates Substrat ist. Da der Zerfall und die Auflösung über die Zelle hinaus zu einer gewissen Verflüssigung der Materie schreitet, so können wir auch

zuächst bei der Annahme eines „proteolytischen“ Ferments verharren. Allerdings muß hier eine Einschränkung insofern geschehen, daß das isolierte Eiweiß des Tumors nicht mehr in gleicher Weise dem Leberferment adäquat resp. angreifbar ist wie das Tumorgewebe intra vitam. Diese Erscheinung ließe sich aber schon einfach durch die chemische Änderung des Eiweißes während der Isolierung erklären.

Insofern erscheinen jedoch die beobachteten Vorgänge mehr spezifisch, als dies bei den andern eiweißspaltenden Fermenten bekannt ist. Das Pepsin greift den lebenden Tumor nicht an, es läßt auch das karzinomatöse Leichenmaterial ziemlich intakt, und schließlich ist für das Pepsin auch das isolierte Eiweiß der Karzinomtumoren kein adäquates Substrat. Und genau im Gegensatz wirkt das Pankreatin: Dasselbe verdaut relativ leicht isoliertes Krebseiweiß und auch den Tumor im Reagenzglase, den lebenden Tumor eigentlich schon schwächer, indem es nur eine zirkumskripte Auflösung bewirkt. Von Pankreatin hat man bei größerer Erfahrung den Eindruck, daß es allerdings eine geringe Menge des spezifischen Fermentes enthält, aber eingehüllt, verdünnt und gehindert von andern, auch nicht indifferenten Stoffen. Das Leberferment wirkt nicht sonderlich auf isoliertes Karzinomeiweiß, auch nicht auf den Tumor im Reagenzglase, aber ganz außerordentlich und unvergleichlich stärker und selektiver als Pankreatin auf den lebenden Tumor, sei es Karzinom oder Sarkom.

Diese Beobachtungen zwingen nun zu einer Theorie des Verhaltens des Karzinoms, die sich nicht mehr von der Hand weisen läßt. Wir müssen annehmen, daß das ungehinderte Wachstum des Tumors, welches ja seine Malignität darstellt, begründet ist in dem Mangel oder dem ungenügenden Gehalt an einer fermenthydrolytischen Kraft, die wahrscheinlich spezifisch ist. Wenigstens ist die Annahme, daß es sich um eine generelle Verminderung tryptischer Kräfte handeln dürfte, weniger wahrscheinlich und weniger befriedigend. Es ist auf Grund der Versuche anzunehmen, daß zum Wesen der Malignität die Fähigkeit lokaler, im Sinne von F. Kraus „abartender“ Eiweißsynthese gehört,

aber nicht, wie schon erwähnt, in dem Sinne, daß ein spezifisches Karzinomeiweiß oder gar ein spezifisches Krebsgift existiert.

Der Aufbau der neuen Proteinstoffe beim Wachstum der malignen Tumoren und des neuen Zellmaterials hat ohne Zweifel eine progressive Tendenz; derselbe unterliegt im Organismus des Karzinomatösen nicht der gleichen Einschränkung und dem Abbau, welcher ihm im normalen Organismus zuteil wird. Es fehlt eben im karzinomatösen Organismus die geeignete Menge eines fermentativ wirkenden Stoffes, den der Gesunde besitzt. Der Mangel an diesem Stoff oder seine Verminderung lassen das lokale, unbegrenzte Wachstum begreifen, erst in zweiter Linie käme als untergeordnetes Moment die Avidität der Krebszelle selbst in Frage.

Es haben nun P. Bergell und C. Lewin experimentelles Material beigebracht, daß tatsächlich in der Leber karzinomatöser Tiere die Stoffe, welche einen spezifischen Abbau lokal hervorrufen können, vermindert sind oder fehlen, während sie in den Organen gesunder Tiere anzutreffen sind.

Bereits vor Beginn der Untersuchungen hatten sich beide überzeugt, daß auch die Leberfermente der Mäuse die Tumoren derselben Tierart angreifen. Für die theoretische Vorstellung des Fehlens spezifischer abbauender Kräfte sind diese Versuche eine Vorbedingung, da es wohl möglich war, daß das Vorhandensein von fermentartig wirkenden Stoffen, für welche gerade das Karzinom das adäquateste oder allein adäquate Substrat ist, für einzelne Tiergattungen monopolisiert war. Es hat sich aber gezeigt, daß die aus den verriebenen Lebern gesunder Mäuse hergestellten hochkonzentrierten Extrakte, welche ungefähr den Wirkungen der Preßsäfte von Kaninchen entsprechen, eine analoge, wenn auch quantitativ wesentlich geringere Nekrose der Tumoren hervorrufen. Es ist vorerst nicht zu sagen, ob dieser quantitative Unterschied der Wirkung in der Tierspezies oder nur in den Schwierigkeiten der technischen Bereitung der Preßsäfte aus den Organen kleiner Tiere besteht. Diese experimentellen Erfahrungen ließen es möglich erscheinen, eine Versuchsanordnung zu treffen, welche direkt zur Prüfung der Bergellschen Theorie der Patho-

genese führen und entweder eine Bestätigung oder einen Widerspruch ergeben mußte.

In einer Reihe von korrespondierenden Versuchen wurde nun der Fermentextrakt von den Lebern gesunder Mäuse mit dem von den Lebern karzinomkranker Mäuse verglichen. Es wurden paarweise Tumormäuse injiziert, die eine mit dem Leberferment gesunder Mäuse, die andere mit dem Leberferment karzinomatöser Mäuse. Nach den geschilderten Erfahrungen mußte darauf geachtet werden, daß die einzelnen Paare stets Tumoren in ungefähr gleichen Entwicklungsstadien darstellten. Ferner wurde auch hier mit den injizierten Dosen systematisch variiert. Nach der Einwirkung von ein bis zwei und vier Tagen wurden die Paare gleichzeitig getötet und autopsiert. Hierbei zeigte sich nun stets, gleichviel, wie man das Verfahren variiert, eine wesentlich geringere, oft sogar gar keine Wirkung der Verreibungsextrakte, welche aus den Lebern karzinomkranker Mäuse stammten. Dieser Unterschied stuft sich nicht gleichmäßig ab, sondern geht wahllos. Es wurden Leberextrakte karzinomkranker Lebern injiziert, welche, auch in relativ großer Dosis in recht fermentempfindliche Tumoren injiziert, gar keinen Effekt hervorbrachten, was bei den Extrakten normaler Mäuselebern auch in geringsten Dosen nie beobachtet war. Geht man bis zu den größeren Dosen bei großen fermentempfindlichen Tumoren herauf — also zu den Vorgängen, bei denen auch beim Mäusetumor Auflösung und Verflüssigung vorherrschen —, so werden die Differenzen fast qualitativ: Die Leber der gesunden Mäuse enthält scheinbar die Fermente, die Leber karzinomkranker nicht. Was aber bei dieser anscheinend einfachsten Versuchsordnung hindernd auftritt, ist der Umstand, daß die Versuchstiere allzu früh, intra reactionem zugrunde gehen und so das Resultat keinen absoluten Beweis bietet.

Es lag nun nahe, für die weitere Verfolgung dieser Versuche sich derjenigen Impftumoren zu bedienen, welche als eine weitere Vorstufe der menschlichen Krebsgeschwülste zu betrachten sind. Die von Sticker systematisch fortgeführten und genau studierten experimentellen Sarkome der Hunde boten natürlich ein wert-

volleres Objekt der experimentellen Forschung, als die Tumoren kleinerer Tiere, und andererseits gewährten sie dem Experiment einen freieren Spielraum als der inoperable Tumor des Menschen.

Das Ergebnis dieser Versuche war folgendes: Die Injektion der spezifisch abbauenden Leberfermente verursachte bei großen fortgeschrittenen Sarkomen des Hundes zu Zeiten, wo eine Selbstheilung nicht mehr in Frage kam, eine regressive Metamorphose, welche, soweit bisher beobachtet, zu völligem Schwinden des Tumors führte.

Die regressive Metamorphose erstreckte sich in einem Falle auch auf eine Lymphdrüsenmetastase. Sie verlief im allgemeinen unter denselben Erscheinungen, wie sie die Selbstheilung zeigt, d. h. die injizierten Tumoren fielen einer so schnellen Auflösung und Resorption anheim, daß an Stelle des zerstörten Tumorgewebes sich bald große, mit seröser Flüssigkeit durchtränkte Gewebslücken bildeten. Mikroskopisch wurden in den Interstitien solchen serös durchtränkten Tumorgewebes Haufen großer, rundlicher Körnchenzellen gefunden, — Lymphocyten, welche sich mit Kern- und Zellresten beladen hatten. Mitotische Teilungsprozesse, welche in den progressiven Sarkomen zahlreich beobachtet werden, fanden sich nirgends.

Es ergab sich also, daß die experimentell erzeugte Sarkomatose des Hundes zu Zeiten der Krankheit, da eine Selbstheilung erfahrungsgemäß ausgeschlossen ist, durch Injektion der neuen Leberfermente beseitigt wird, und zwar unter analogen Erscheinungen, wie sie die Selbstheilung zeigt. Es weist alles darauf hin, daß es sich hier um eine spezifische echte Heilung handelt. Jedoch war zunächst zweifelhaft, ob dieselbe auch mit Immunität verbunden ist. Hierzu ist nunmehr als neue Tatsache mitzuteilen, daß die Immunität gegenüber wiederholten Impfungen 9 Monate nach der Fermentbehandlung durch A. Sticker einwandfrei bewiesen wurde.

Naturgemäß darf die Bedeutung dieser Experimente für die humane Therapie nicht überschätzt werden. Dieser Satz ist insofern berechtigt, als alle Erfahrungen immer neue Differenzen zwischen den malignen Tumoren der verschiedenen Tiergattungen erweisen, soweit es sich

um den spezifischen Abbau handelt. Diese Differenzen entwickeln sich aber nicht in aufsteigender Linie bis zum Menschen, d. h. die Schwierigkeiten wachsen nicht mit der Beseitigung des Mäusekrebses zum Hundesarkom bis zum menschlichen Karzinom oder Sarkom, sondern die Stoffwechselvorgänge zeigen bei jeder Tiergattung, weit weniger bei jeder Tumorart, bei Anwendung des spezifischen Abbaues spezielle Erscheinungen. Schon aus diesem Grunde kommen wir, selbst wenn wir gar nicht das Bestreben hätten, einen malignen Tumor apud hominem therapeutisch zu beeinflussen, aus rein experimentellen Gründen zu einer gesonderten Behandlung des spezifischen Abbaues menschlicher Tumoren. Es sind daher auch die Erfahrungen über den spezifischen Abbau maligner Tumoren beim Menschen wesentlich fortgeschritten. Sie sind bisher nur durch die Ergebnisse der Versuche an den Hundesarkomen übertroffen, bei denen ein auffallend günstiger Erfolg erzielt wurde. Die Ergebnisse der Versuche an anderen experimentellen Tiertumoren stehen hinter den Versuchen am Menschen sogar zurück, soweit der spezifische Abbau in Frage kommt. Zum Teil spielt hier das Moment eine Rolle, daß das größere Tier stets Vorzüge gewährt.

Aus allen diesen Gründen kann man heute aus den rein experimentellen Erfahrungen schon eine Reihe von Indikationen für den spezifischen Abbau und dessen Studium aufstellen, ohne damit das Odium zu übernehmen, eine definitive Therapie des Karzinoms gegeben zu haben. Aus diesen Gründen will ich, obgleich mich die spezifische Therapie des Karzinoms nur indirekt interessiert, einige Indikationen zusammenstellen, auf Grund deren sich vielleicht der eine oder der andere Kliniker zu therapeutischen Experimenten entschließt.

Für die Indikation des spezifischen Abbaues kommt die anatomische Eigenart des malignen Tumors weniger in Frage als die Energie des unbegrenzten Wachstums. Auf Grund von Erfahrungen kennen wir die Labilität und Fermentempfindlichkeit des schnell wachsenden medullären Karzinomrezidivs und rezidivierenden Adenokarzinoms ebenso wie die Empfindlichkeit schnell wuchernder übergroßer Rundzellensarkome. Den Versuchen an derartigen Tumoren verdanken wir eben die leichte Er-

kenntnis, daß es sich hier um einen spezifischen Abbau handelt, denn der experimentelle Zerfall tritt hier so drastisch auf, daß er generell auch dem Nichtfachmann demonstrierbar ist.

Aus diesen Dingen leiten sich die Prinzipien der Anwendungsmethodik her. Die schnell wachsenden, bezüglich der internen Applikation zugängigeren Rezidive post operationem stellen anfänglich ein geeignetes Material dar. Raumgröße des Tumors kann durch Fermentempfindlichkeit kompensiert sein. Arrosion und sekundäre Infektion bieten besondere Erscheinungen. Die Wirkungen bei interner Behandlung gelegentlich eintretenden rapiden Abbaues sind vielgestaltig und nicht völlig zu übersehen. Für die Dauerbehandlung interner Karzinome dominiert die rektale Darreichung über alle anderen Einführungsmethoden. Rectum- und Uterus-Karzinome bieten — natürlich in bestimmten, aber immerhin inoperablen Stadien — die Mehrzahl der geeigneten Fälle. Demnächst sind die Karzinome des Verdauungsorganes im allgemeinen des Studiums wert. Sarkomrezidive sind stets auch für die fortgeleitete Wirkung fermentempfindlich, der Abbau drastisch, aber nach den bisherigen Erfahrungen auch stets toxisch perikulös. (So wurde neuerdings die fermentative Auflösung eines Halssarkoms durch rektale Darreichung beobachtet.) Der primäre Tumor scheint stets weniger fermentempfindlich als der rezidivierende. Auf den letzteren lassen sich überhaupt mehr die Erfahrungen, welche mit dem spezifischen Abbau an experimentellen Tiertumoren gewonnen wurden, übertragen. Überall aber zeigen sich wieder spezielle Verhältnisse, und es würde einer großen experimentellen Mühe bedürfen, diese für jede Tiergattung und Tumorart festzulegen. Der Mäusekrebs zeigt die enzymatische Nekrose mit zeitweiliger Verkäsung bei allen entsprechenden Dosen, erst bei relativ ganz großen, nicht mehr in Frage kommenden Dosen die schnelle Verflüssigung. Der Rattenkrebs ist nach Untersuchungen von Bergell und Lewin überaus fermentempfindlich; es müssen aber hier ganz besondere Stoffwechselvorgänge vorliegen, die den Tumor weniger für die Studien des Fermentabbaues geeignet erscheinen lassen. Das Hundesarkom bietet die erwähnten günstigen Verhältnisse, die

natürlich am besten bekannten menschlichen malignen Tumoren die erwähnte Vielseitigkeit. Aus diesem Grunde schon dürfen wir weder optimistisch aus dem spezifischen Abbau der Hundesarkome noch pessimistisch aus dem spezifischen Abbau der Mäusekarzinome Folgerungen ziehen, sondern auch apud hominem wie auf neuem Gebiet zu forschen versuchen.

Alle nach oben entwickelten Prinzipien ausgewählten Tumoren am Menschen aber zeigen uns beim spezifischen Abbau bei interner Einführung des Ferments eindeutige, oft drastisch regressive Veränderungen, und es läßt sich die interne Einführung ohne wesentliche toxische Erscheinungen durchführen.

Während die Frage „regressiver Veränderungen durch spezifischen Abbau“ durch das Experiment klar entschieden werden kann, sind für das Problem der Heilung mehrere Komponenten maßgebend. Bergell und Sticker haben darauf hingewiesen, daß die durch den spezifischen Abbau bedingte regressive Metamorphose ebenso prolongiert zu gestalten ist, wie der Aufbau der sogenannten Tumoren vor sich geht. Ferner ist die Frage der eventuell erzeugbaren Immunität nicht mehr eine offene. Dies sind somit die Indikationen des spezifischen Abbaues, wie sie sich schlechthin aus dem Experiment herleiten lassen. Für die speziellen Indikationen, für die Beurteilung des definitiven praktischen Effektes ist wenig geschehen; dies zu präzisieren ist auch mehr die Aufgabe langdauernder klinischer Erfahrung von verschiedenster Seite als desjenigen, der aus der Pathogenese eine experimentelle Beeinflussung herleiten will. Immerhin muß doch die rein experimentelle pathologische Chemie bestimmte Richtungen kennzeichnen. Aufgabe der Forschung ist vorerst, nicht nach den ersten Heilfällen zu suchen, sondern an einer großen Reihe von Fällen empirisch zu unterscheiden, ob regressive Veränderungen generell durch den spezifischen Abbau zu erzielen sind, und somit die neue Auffassung von der Pathogenese derjenigen Geschwülste, welche ein malignes Wachstum zeigen, überhaupt für die Therapie von Bedeutung ist.

Nach der negativen Seite hin ist wichtig, daß auch mit der Erscheinung vorübergehender Wirkung beim spezifischen Abbau gerechnet werden muß. Schon bei

der Injektion radioaktiven Materials, löslichen Radiumbromids wie starker Emanationen, sieht man bei den ersten Injektionen bei geeigneten Tumoren starke Auflösung. Nach mehreren Wochen aber wird derselbe Tumor resp. seine Reste gewissermaßen immun gegen Radium, auch bei ungeheurer Steigerung der Dosen. Ähnliches, wenn auch nicht ganz so ungünstig, beobachtet man bei der Anwendung stark wirkender Fermente. Schnell wachsende Rezidive werden durch systematische rektale Einführung großer Mengen Leberferment oft außerordentlich beeinflußt, und zweifellos eine gewisse regressive Metamorphose veranlaßt. Die Wirkungen sind lange Monate konstant und therapeutisch verwertbar. Trotzdem tritt, oft erst nach einem Jahre und später, ein plötzliches Sistieren dieser Wirkungen ein. Derartige Vorgänge, wie ich selbst sie wiederholt beobachtete, sind nach verschiedener Richtung hin lehrreich. Für den Praktiker sind sie als eine Art symptomatischer Therapie bereits brauchbar. Für die Karzinomforschung lehren sie, daß jede neue therapeutische Richtung zunächst ruhig und gleichmäßig wie eine andere symptomatische oder mechanische Therapie ausgearbeitet werden soll. Allerdings besteht die Ansicht, daß die Unzulänglichkeit der bisherigen Wirkungen rein chemischer Art ist; denn von einer Isolierung der Fermente zu reden, ist noch immer ein Euphemismus der physiologischen Chemie.

Zum Schluß möge noch etwas über die Karzinom-Heredität und die volkswirtschaftliche Bedeutung der Krebsgeschwulst angeführt werden.

Der Einfluß der Heredität bei Krankheiten ist ein Begriff, der zu manchen Zeiten zweifellos überschätzt worden ist. Es erscheint naheliegend, daß gerade bei Krankheiten, deren Wesen und Entstehung ungeklärt ist, man der Begründung der Heredität größere Tragweite beimißt. Trotzdem sollte man gerade hier bezüglich der Wirkung des Kausalzusammenhanges die vorsichtigste Erklärung walten lassen. Die einfache statistische Zusammenstellung, daß in einer Reihe von

Generationen eine Krankheit in diesen oder jenen Typen wiederkehrt, läßt einen weiten Spielraum bezüglich des Kausalzusammenhangs zu. Der Begriff und die Lehre der Heredität ist daher bezüglich des Wortes und der Worterklärung kaum wissenschaftlich zu nennen. Man verband früher mit der Feststellung eines „Stammbaumes" sofort den Begriff der „Vererbbarkeit". Ursprünglich fielen also unter Heredität ganz verschiedene Forschungsarten und Gedankenrichtungen. Sachlich handelt es sich einfach um das Feststellen von Stammbäumen, eine pathologische Genealogie. Die Beweiskraft liegt in den Extremen, in denen die Fehlerquelle des Zufalls sistiert. Für die Beweiskraft bedarf man aber unbedingt noch eines zweiten Moments, der richtigen Forschungsrichtung. Mit den Tuberkulose-Stammbäumen konnte man seinerzeit z. B. alles Mögliche beweisen, solange die Forschungsrichtung durch die Entdeckung des Erregers nicht gegeben war.

Im folgenden will ich einen bisher nicht publizierten Karzinom-Stammbaum mitteilen, der mit Recht als ein extremer bezeichnet werden kann, und will denselben zudem von dem Standpunkte einer bestimmten Forschungsrichtuug aus betrachten.

Innerhalb vier Generationen kommen in direkter Deszendenz dreizehn Fälle von Krebs vor. Es handelt sich ausschließlich um weibliche Kranke. Alle Fälle sind Brustkrebs. In diesen vier Generationen sind nur zwei noch lebende Frauen (bisher) nicht krebskrank. Die männlichen Personen dieser vier Generationen sind nicht krebskrank. In einem Fall ist die Tochter eines dieser nicht krebskranken Männer in frühem Alter an Karzinom zugrunde gegangen. (Sprung über das männliche Glied in der dritten Generation.) Der Krebs tritt in der vierten Generation wesentlich früher (dreißig Jahre) auf als in der ersten, zweiten und dritten. In der zweiten Generation liegt Verwandtenehe vor (Vetter und Cousine). Den näheren Zusammenhang gibt folgende Aufzeichnung:

W = weiblich,
M = männlich.

(Jede Nennung von Namen, auch von Vornamen, ist mir untersagt. Die Familie sieht sich als Krebsfamilie an. Die Mütter wiesen wiederholt die Männer, die sich um ihre Töchter bewarben, darauf hin. Es handelt sich um eine sehr angesehene Familie.)

M	W Brustkrebs †	W Brustkrebs †	W Brustkrebs †	W Brustkrebs †

M	W 63 Jahre Brustkrebs † (post operationem).	W Brustkrebs †	W Brustkrebs †

M 60 Jahre † Nephritis.	W 50 Jahre † Brustkrebs.	W 53 Jahre † Brustkrebs operiert. Schnell eingetretenes Rezidiv.	W 60 Jahre † Brustkrebs.	W Mit 45 Jahren Brust- krebs. Operiert. Nach 10 Jahren Rezidiv. †	W 74 Jahre. Nicht krebskrank.

W 32 Jahre † Brustkrebs (post operationem). Unverheiratet.	W 43 Jahre. Nicht krebskrank.	W 40 Jahre. Brustkrebs † (operiert, Rezidiv).	

Bezüglich der Zuverlässigkeit der Feststellung ist zu sagen, daß die Angaben präzis und übereinstimmend Herrn Prof. Bergell und noch einem anderen Kollegen (Dr. R. W. Frank) gemacht wurden, und zwar von der nicht krebskranken Frau in der vierten Generation. Die Patientin haben beide Kollegen als durchaus zuverlässig in ihren Angaben kennen gelernt. Zur Festlegung der Daten sind weitere Schritte getan. Soweit man überhaupt Vorgänge, welche man nicht selbst gesehen, sondern durch mündliche oder schriftliche Überlieferung von anderen erhalten hat, als wahr ansehen kann, betrachte ich diesen Stammbaum als zuverlässig.

Der Stammbaum dieser Krebsfamilie zeigt manche Anklänge an die Stammbäume gewisser Stoffwechselkrankheiten. Das Vorhandensein von ausschließlich weiblichen Kranken, die Vererbung über den nicht krebskranken Vater ist ein Gegenstück zu den reinen Hämophilie-Stammbäumen. Das Auftreten im jüngeren Alter in der späteren Generation, der scheinbare Einfluß der Verwandtenehe findet Ähnliches in den Stammbäumen der Diabetesfamilien.

Ich möchte, an diese Beobachtung anknüpfend, einige Ausführungen machen über die verschiedenen Faktoren, welche für die Pathogenese der Krebsgeschwülste wichtig sein können.

Als den wesentlichsten Faktor für das Zustandekommen und die Bildung der Krebsgeschwulst betrachte ich das Fehlen der schützenden Fermente im Sinne der Bergell-Leydenschen Theorie. Diese schützende oder, wie man sie auch noch bezeichnen kann, abbauende Komponente tritt, direkt injiziert, bei jeder Tierspezies in Kraft, bei der einen schwächer, bei der anderen stärker, je nach der Art des Fermentes, das hier stark, dort schwächer bei analogen Substraten wirkt. Dagegen braucht auch der völlige Mangel an schützender Komponente noch kein Entstehen des Tumors, selbst bei bestehender materieller Komponente im Sinne Cohnheims, hervorzurufen, wenn die avide Komponente der Krebszelle nur gering oder gar nicht vorhanden ist. Die beste Vorstellung einer materiellen Komponente bietet die Cohnheimsche Auffassung des versprengten Keims. Sie gewinnt an Bedeutung durch die Vindi-

zierung eines streng ektodermalen Charakters im Sinne von Thiersch und Waldeyer. Sie verliert an Bedeutung z. B. durch die Vorstellung der Prädilektionsstellen, begründet durch die Morphologie des Ektoderms, und sie würde schließlich gegenstandslos werden, wenn auch die Bindegewebszelle zur Karzinomzelle werden könnte.

Die avide Komponente stellt nichts Geringeres dar als eigentlich die gesamte Karzinomforschung der experimentellen Tierkrebse. Insofern ist sie vorerst das abgearbeitetste und somit reifste Gebiet dieser Disziplin. Diese avide Komponente, die niemals die Grenzen der Tierspezies zu durchbrechen vermag, tritt vor der schützenden Komponente insofern zurück, als sie, auch aufs äußerste gesteigert, niemals eine Rolle spielen kann, wenn die abbauende Komponente auch nur etwas an Kraft gewinnt.

Ein Ferment oder Gift in der Krebszelle nehme ich nicht an. Tatsache ist, daß jedem sorgfältigen Chemiker, der mit anerkannten Methoden das Karzinomgewebe auf Fermentgehalt prüft, nicht ein hoher, sondern, vielleicht als Analogon zu embryonalen Zellen, ein tiefer Fermentgehalt auffällt. Speziell gilt dies für das menschliche Karzinom. Daher erübrigt sich für mich jede Diskussion über die Frage der sogenannten Antifermente alias fermenthindernden Stoffe beim Karzinom. Wenn also überhaupt die Heredität für die Erklärung pathologischer Fälle herangezogen werden kann, so können derartig extreme Stammbäume wie der obige dazu beitragen, das Wesen des Karzinoms durch das Studium der Stoffwechselvorgänge zu erkennen.

Es mögen dann noch die Faktoren der auslösenden Momente, deren Prototyp das Trauma ist, vollauf zur Geltung kommen. Die Heredität ist natürlich durch die materielle Komponente am bequemsten erklärbar und tatsächlich auch erklärt worden. In der Konsequenz bietet diese Erklärung leicht etwas Phantastisches, und eine partielle Erklärung durch die schützende Komponente tritt hier ergänzend und natürlicher ein. Diese abbauende Komponente erscheint uns somit als die wichtigste, weil ihr Studium als fernes Ziel die willkürliche Entsubstanziierung, d. h. die Heilung des Karzinoms, aufweist.

Die Fragen der Heredität bilden gewissermaßen den natürlichen Übergang zur Frage der volkswirtschaftlichen Bedeutung einer Krankheit. Eine Krankheit, deren Umfang sich pro anno auf 40000 Todesfälle in Deutschland erstreckt, ist immerhin schon ein nicht unwichtiger Faktor der Bevölkerungslehre. Eine große Bedeutung erlangt sie jedoch nur dann, wenn entweder eine Degeneration von Familien oder eine Infektion damit verbunden ist. Ich bin (mit Hansemann u. a.) der Ansicht, daß eine wesentliche Vermehrung der prozentualen Erkrankungen an Karzinom durch nichts einwandfrei bewiesen ist. Ich bin ferner der Ansicht, daß eine karzinomatöse Entartung von Familien praktisch nicht in Frage kommt. Gerade wenn das *νεμειν* des Karzinoms in erster Linie auf einer Stoffwechselanomalie beruht, wie sie das Fehlen von Fermenten darstellt, dann ist ein Stammbaum wie der erwähnte auch nur als die seltene Erscheinung aufzufassen, daß diese Stoffwechselanomalie hereditär auftritt. Die Sitte, mehr und mehr mit dem Karzinomstammbaum den Begriff der Familiendegeneration zu verbinden, beruht ebenso auf Denkfehlern wie die leichtfertige Annahme einer Infektionstheorie. Solange nicht direkt zwingende Beweise dafür vorliegen, die Krebskrankheit für eine Infektionskrankheit zu halten, soll man nicht die ungeheure Verantwortung auf sich laden, die in dem willkürlichen Spielen mit einer „Infektionsfrage“ liegt. Denn hat erst einmal in den breiten Schichten der Bevölkerung der Gedanke, „daß der Krebs ansteckend sei“, Platz gegriffen, dann harrt der ärmsten der Armen ein trauriges Los.

Diese Darlegungen mögen beweisen, daß das Problem der Krebsforschung im Sinne der Krebsbekämpfung nicht in erster Linie ein Problem der Bevölkerungslehre ist. Nicht um die Bekämpfung einer Volksseuche und somit volkswirtschaftliche Fragen handelt es sich, sondern in erster Linie um rein humanitäre Probleme; denn nach wie vor stellt das Karzinom in der Vorstellung des Volkes den Prototyp der unheilbaren Krankheiten dar. Da dies im strengen Sinne nicht der Fall ist, so könnte auch hier das organisatorische Arbeiten auf dem Gebiete der Volkswohlfahrt konkrete Ziele verfolgen und erreichen.

Für die Anregung zu der vorliegenden Arbeit bin ich Herrn Professor Bergell ganz besonders zu Dank verpflichtet, den ich mir an dieser Stelle zum Ausdruck zu bringen gestatte.

Literatur.

Pagel: Geschichte der Medizin. 1898.

Joh. Müller: Handbuch der Physiologie des Menschen. 1835/40.

v. Hansemann: Mikroskopische Diagnose der bösartigen Geschwülste. 2. Aufl. 1902.

v. Hansemann: Über die Anaplasie der Geschwulstzellen und die asymmetrische Mitose. Virchows Archiv, Bd. 129, 1892.

Hauser: Zur Histogenese des Krebses. Archiv für pathologische Anatomie, Bd. 138, 1894.

Cohnheim: Vorlesungen über allgemeine Pathologie. 2. Aufl. 1882.

Ribbert: Geschwulstlehre für Ärzte und Studierende. 1904.

Rud. Virchow: Die Cellularpathologie in ihrer Begründung auf physiologische und pathologische Gewebelehre. 1871.

Schmaus: Grundriß der pathologischen Anatomie.

Bergell und Dörpinghaus: Zur Chemie der Krebsgeschwülste. Deutsche med. Wochenschr. 1905, Nr. 36.

v. Leyden und Bergell: Über die therapeutische Verwendung des Trypsin bei Karzinomen. Zeitschr. f. klin. Med., Bd. 61, Heft 3 und 4.

E. Kuhn: Beitrag zur Karzinombehandlung mit Pankreatin, Radium und Röntgenstrahlen. Zeitschr. f. klin. Med., Bd. 63, Heft 5 und 6.

v. Leyden und Bergell: Über Pathogenese und über den spezifischen Abbau der Krebsgeschwülste. Deutsche med. Wochenschr. 1907, Nr. 23.

Bergell und Lewin: Über Pathogenese und über den spezifischen Abbau der Krebsgeschwülste. Zeitschr. f. klin. Med., Bd. 64, Heft 1 und 2.

Bergell und Sticker: Über Pathogenese und den spezifischen Abbau der Krebsgeschwülste. Deutsche med. Wochenschr. 1907, Nr. 38.

Lebenslauf.

Ich, Hans Georg Friedrich Baus, bin evangelischer Konfession und wurde am 5. August 1882 als Sohn des Rittergutsbesitzers Louis Baus und seiner Ehefrau Adelheid geb. Overhoff zu Köpenick bei Berlin geboren. Meine wissenschaftliche Vorbildung erhielt ich auf dem Königlichen Friedrich-Wilhelms-Gymnasium, das ich Ostern 1902 mit dem Zeugnis der Reife verließ. Am 28. März desselben Jahres wurde ich in die Kaiser-Wilhelms-Akademie für das militärärztliche Bildungswesen zu Berlin aufgenommen. Vom 1. April bis 30. September 1902 genügte ich meiner Dienstpflicht mit der Waffe bei der 9. Kompagnie des 2. Garde-Regiments zu Fuß in Berlin. Am 6. August 1904 bestand ich in Berlin die ärztliche Vorprüfung, und beim Ausscheiden aus der Kaiser-Wilhelms-Akademie für das militärärztliche Bildungswesen wurde ich am 15. Februar 1907 zum Unterarzt beim Feld-Artillerie-Regiment Nr. 71 „Groß-Komtur" ernannt und gleichzeitig bis zum 15. Februar 1908 zur Dienstleistung zum Königlichen Charité-Krankenhaus zu Berlin kommandiert. Am Schluß des Sommersemesters 1908 legte ich die ärztliche Staatsprüfung ab, welche ich am 23. Oktober 1908 beendigte.

Während meiner Studienzeit in Berlin besuchte ich die Vorlesungen, Kliniken und Kurse folgender Herren:

v. Bergmann (†), Brieger, Bumm, Busch, Engelmann, Engler, Ewald, E. Fischer, B. Fränkel, Frey, Fritsch, Gabriel, Goldscheider, O. Hertwig, Heubner, Hildebrand, Hiller, Kaiserling, R. Köhler, Kraus, Lazarus, Lesser, Lexer, v. Leyden, Liebreich (†), v. Michel, A. Nagel, Olshausen, Orth, Passow, Posner, Rubner, F. E. Schulze, Schwendener, Sonnenburg, Straßmann, Stumpf, Thierfelder, H. Virchow, Waldeyer, Warburg, Westenhöffer, Ziehen.

Während meines Kommandos zur Königlichen Charité arbeitete ich auf den Kliniken und an den Instituten der Herren Professoren: Lesser, Ziehen, v. Leyden, Pels-Leusden, Orth.

Allen diesen meinen hochverehrten Lehrern spreche ich hiermit an dieser Stelle meinen schuldigen und ehrerbietigsten Dank aus.